

Utilidad de la tiroglobulina sérica en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides

René Díaz T.¹, Jesús Véliz L.^{1,2}, Nelson Wohlk^{1,2,3}

Thyroglobulin in the follow up of patients with Thyroid Carcinoma

Serum thyroglobulin and cervical ultrasonography are the milestones of the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma. When levels of thyroglobulin, stimulated either by discontinuing thyroid hormone supplementation or by using human recombinant TSH are undetectable and cervical ultrasonography is negative for relapse, there is a 99% probability that the patient is free of disease. Twenty percent of patients with undetectable thyroglobulin levels under thyroid hormone supplementation, will have levels above 2 ng/ml when treatment is discontinued and in one third of them, a relapse will be detected. Pre ablative thyroglobulin levels below 27.5 ng/ml have a positive predictive value of 98% for a disease free survival in low risk patients. Anti thyroglobulin antibodies must be measured along with thyroglobulin determination. Any positive level of anti thyroglobulin antibodies can underestimate the real thyroglobulin value, rendering false negative results. Thyroglobulin determination in the needle washout is useful, when a suspicious cervical lymphadenopathy is aspirated. If this value is twice or higher than that of a simultaneous serum determination, it is suggestive of metastases even with a negative cytology.

Key words: thyroglobulin, thyroid cancer, follow up, neck ultrasonography.

¹Sección de Endocrinología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
²Universidad de Chile, División Oriente.
³Instituto de Estudios Médicos Avanzados.

Correspondencia a:
Nelson Wohlk
Rancagua 835, Providencia. Santiago.
E-mail: nwohlk@gmail.com

Recibido: 07 de Junio de 2010
Aceptado: 14 de Junio de 2010

Introducción

La tiroglobulina (Tg) es una gran glicoproteína (~660 kDa) producida por las células foliculares tiroideas y almacenada en el coloide folicular. El tiroides constituye la única fuente de Tg, de manera que si un paciente con cáncer diferenciado del tiroides (CDT) es sometido a tiroidectomía total y ablación del remanente con yodo radioactivo, su nivel de Tg sérica (sTg) durante el seguimiento, debiera ser indetectable. Esta característica constituye el fundamento para usar la sTg como marcador tumoral en el CDT de tipo folicular¹. Lo contrario, niveles detectables de sTg, señalarían persistencia o recidiva de tejido probablemente neoplásico. La ultrasonografía es altamente sensible en detectar adenopatías cervicales metastásicas y permite realizar punción para citología y medición de Tg en ganglios linfáticos². La combinación de medir sTg y estudio de ultrasonografía cervical constituye el pilar fundamental para el seguimiento de estos pacientes³.

Ensayos actualmente utilizados para medir Tiroglobulina

La Tg puede medirse en suero y en material obtenido por punción con aguja fina, especialmente de adenopatías cervicales y de fluidos corporales (pleura, quistes tiroideos y extratiroideos)². La Tg fue determinada inicialmente usando métodos de radioinmuno ensayo (RIA); actualmente se usan los ensayos inmunométricos (IMA) de los cuales existen aquellos que utilizan radioisótopos (IRMA) y aquellos que no los incorporan (especialmente la quimioluminiscencia o ICMA). Las ventajas de los métodos IMA es que el período de incubación es más corto, la reacción con el anticuerpo (Ac) más estable y por sobre todo, la sensibilidad es 10 veces mayor (de 1 ng/mL a 0,1-0,2 ng/mL o aún más). Sin embargo, los métodos IMA son más propensos a la interferencia de los anticuerpos anti Tg (AcTg), los cuales causan una subestimación de los niveles de sTg y, consecuentemente, resultados falsos negativos. La medición del AcTg debe ser cuantitativa; su presencia es detectable en aproximadamen-

Artículo por Invitación

te un 20% de los pacientes con CDT, pudiendo desaparecer hasta 3 años después de la ablación radioactiva. La medición seriada de los AcTg, puede servir también como marcador sustitutivo de tejido tiroideo residual normal o tumoral⁴. La sTg medida por RIA o IMA varía ampliamente de modo que debe ser estandarizada según la norma Europea CRM 457⁵.

Tiroglobulina en cáncer diferenciado del tiroides

La medición positiva de sTg reconoce 3 causas principales: 1) presencia de tejido tiroideo diferenciado; 2) inflamación o injuria del tejido tiroideo que libere Tg; 3) el estímulo del receptor de TSH (por TSH-rhTSH, hCG, o TRAb)⁶. La principal utilidad de la medición de sTg es disponer de un marcador tumoral en el CDT. Modificaciones postoperatorias en los niveles de sTg reflejan cambios en la masa tumoral, siempre que el nivel de TSH se mantenga constante con la terapia con l-tiroxina (LT4). La Tg es producida en casi todos los tejidos tiroideos neoplásicos diferenciados, aún cuando ellos no sean capaces de concentrar yodo radioactivo. La producción de Tg es baja en el cáncer pobremente diferenciado y ausente en el cáncer anaplásico⁷. La medición de sTg, medida bajo estimulación con TSH (endógena o con TSH recombinante humana [rhTSH]), es más sensible para la detección de recurrencia del CDT que la medida bajo terapia con LT4. La inyección de rhTSH generalmente produce un pico de ascenso promedio en la sTg al tercer día de la segunda inyección, pero ello es variable. Los valores de sTg, obtenidos con las dos inyecciones de rhTSH son en general similares a los alcanzados con la suspensión de LT4. Se estima que un 1 g de tejido neoplásico incrementa la sTg en 1 ng/mL durante el tratamiento con LT4 y en 2-10 ng/mL después de la estimulación con TSH (aumento de 10 veces). En un paciente con CDT sometido a tiroidectomía total y I¹³¹, el aumento de sTg indica progresión de la enfermedad⁶.

Tiroglobulina sérica en el período inmediatamente anterior a la ablación radioactiva del remanente tiroideo

En el campo de la patología neoplásica existe una búsqueda permanente de marcadores precoces, tanto para detectar persistencia de enfermedad como la enfermedad metastásica; el cáncer diferenciado de tiroides no es la excepción, más aún considerando que en muchas ocasiones los primeros indicios de enfermedad persistente se obtienen al año del tratamiento estándar, que incluye tiroidectomía total o casi total y ablación con I¹³¹.

En el desarrollo de marcadores de enfermedad recurrente o persistente el valor de sTg, medida en el postoperatorio de la tiroidectomía total o casi total y previo a la administración de I¹³¹, ha tenido un rol poco claro, principalmente por el hecho que remanentes tiroideos postquirúrgicos pueden contribuir de forma substantiva y variable a incrementar dichos niveles. Algunos autores consideran que sólo los valores post ablativos de sTg serían un marcador tumoral confiable, ya que la tiroglobulina producida por el remanente tiroideo nor-

mal es indistinguible de aquella producida por las células tumorales; esta ha sido la postura que por años se ha impuesto en la comunidad científica.

Independiente de lo anterior, los estudios han sido consistentes en mostrar que los pacientes con recurrencia o persistencia de enfermedad tienen valores de sTg preablación más elevados que aquellos individuos que se mantendrán en el futuro libres de enfermedad⁸.

Con este antecedente se ha postulado que la sTg preablación se podrían utilizar como un indicador precoz para predecir persistencia o recurrencia de enfermedad; en un estudio de 366 pacientes con cáncer diferenciado de bajo riesgo, se encontró que el VPP para sobrevida libre de enfermedad fue 98% cuando la sTg preablación era < 27,5 ng/mL con un seguimiento promedio de 8,3 años⁹. Se ha postulado incluso que pacientes con sTg preablación ≤ 1 ng/mL y con anticuerpos antiTg negativos, podrían manejarse sólo con cirugía, ya que la ablación con yodo radioactivo no agregaría un beneficio respecto al pronóstico y sobrevida libre de enfermedad. Esto ha sido estudiado en un reciente trabajo de Vaisman et al, donde se reclutaron 104 pacientes con CDT de bajo riesgo utilizando como criterio una sTg preablación < 1 ng/mL, medida a los 3 meses después de la cirugía, para decidir no realizar ablación con I¹³¹; con una media de seguimiento de 3,3 años, sólo un paciente (3,5%) requirió tratamiento con I¹³¹ por sospecha de recidiva; así estos datos aportan otro elemento de juicio acerca de la indicación de tratamiento con I¹³¹ en pacientes con CDT de bajo riesgo¹⁰.

Con respecto a los valores de corte de la sTg obtenida en el tiempo preablación, que otorguen una sensibilidad y especificidad aceptables para poder catalogar un paciente como de bajo riesgo de persistencia o recurrencia de enfermedad, los distintos trabajos han mostrado cifras variables, siendo el principal factor diferencial la cuantía del remanente tiroideo, que depende en forma importante de la técnica quirúrgica y también si se incluye o no en el grupo estudiado a pacientes con metástasis a distancia; así, encontramos valores de corte entre 2 y 27,5 ng/mL en estudios que no incluyeron pacientes con metástasis al momento del diagnóstico^{8,9,11,12}.

Las guías clínicas actuales otorgan distinta relevancia a la determinación de sTg preablación; en la de ATA, actualizada a fines del año 2009³, se menciona que valores bajos de sTg tienen un excelente valor predictivo negativo para enfermedad residual, pero sin incluir este criterio en ninguna recomendación específica. Por el contrario, las recomendaciones de la LATS sugieren su medición rutinaria cuando la estimulación de TSH ha sido alcanzada por suspensión de la hormona tiroidea, ya que no existe claridad respecto del momento en que debe ser medida cuando la estimulación es con rTSH¹³. El consenso europeo recomienda la medición de sTg, incluso cuando la estimulación de TSH ha sido realizada con rTSH, recomendando en este caso hacer la medición al tercer día después de la segunda inyección de rTSH¹⁴.

En conclusión, los valores de sTg en el tiempo preablación con yodo radioactivo son de utilidad como marcador pronóstico independiente, con un excelente VPN y sin un valor

Artículo por Invitación

de corte claramente definido, que depende en gran medida del remanente tiroideo postquirúrgico. Sin embargo, valores de sTg preablativa < 1 ng/mL son muy sensibles como elemento de predicción de una sobrevida libre de enfermedad, y en base a ello, podrían ser utilizados como un elemento adicional al decidir indicar terapia ablativa con I^{131} en pacientes de bajo riesgo.

Tiroglobulina sérica en el seguimiento de pacientes que recibieron I^{131}

Como se mencionó, la mayor especificidad se obtiene después de eliminar el tejido tiroideo normal mediante la tiroidectomía total y ablación con yodo radioactivo. En esta condición cualquier nivel detectable de sTg indica un foco de tejido neoplásico. En estos pacientes, la mayor sensibilidad se logra midiendo sTg después de suspender LT4 por 3 a 4 semanas o usando rhTSH. De esta manera, una sTg estimulada indetectable y una ecografía cervical sin evidencias de recidiva aseguran que hubo ablación total del tejido normal y no habrá necesidad de realizar rastreo corporal total^{3,13,14}. Un nivel de sTg $< 0,5$ ng/mL estimulada con rhTSH señala con un 98-99,5% de probabilidades que ese paciente está libre de enfermedad³. Cerca de un 20% de pacientes que están clínicamente libres de enfermedad y que tienen valores de sTg indetectables durante la terapia supresora con LT4, presentarán niveles > 2 ng/mL después de la estimulación con TSH, ya sea por suspensión de ésta o uso de rhTSH¹⁵. En un tercio de estos pacientes se demostrará persistencia o recurrencia de la enfermedad con incremento en los niveles de sTg, mientras los dos tercios restantes se mantendrán libre de enfermedad clínica, con sTg estables o en disminución a lo largo del tiempo. En pacientes con adenopatías muy pequeñas o tumores menos diferenciados la medición de sTg no estimulada tiene muy baja sensibilidad¹³.

La Asociación Latinoamericana de Tiroides (LATS) reconoce un grupo de muy bajo riesgo, que corresponde a aquellos pacientes con cáncer papilar puro unifocal ≤ 1 cm, que no compromete la cápsula y no tiene extensión ganglionar o a distancia (T1N0M0). Este grupo de pacientes no requiere de tratamiento con yodo radioactivo. Estos pacientes podrían ser seguidos bajo tratamiento con LT4, con medición de sTg, AcTg y ecografía cervical, inicialmente a los 6 meses y después anualmente¹³. Para este grupo, no existiría un nivel de corte de sTg; cualquier aumento de sTg a través del tiempo (asegurándose que TSH se mantenga estable) haría sospechar crecimiento de tejido tiroideo normal o patológico³.

En pacientes de bajo riesgo es decir, aquellos con cáncer exclusivamente papilar y cuyo tumor fue reseado macroscópicamente, confirmando en la biopsia que es un T1-2, N0, M0, en quienes el rastreo posterior al tratamiento demostró sólo captación en el lecho tiroideo, la Asociación Americana y Europea de Tiroides (ATA y ETA, respectivamente) recomiendan control a los 3-6 meses con sTg bajo tratamiento con LT4 y ecografía cervical^{3,14}. Si en esa oportunidad la sTg está indetectable se mide sTg estimulada a los 12 meses y se hace ecografía cervical. Aquellos que tengan sTg indetecta-

ble, AcTg negativo y ecografía cervical negativa, pueden ser seguidos anualmente con medición de sTg bajo LT4. Estos pacientes no requerirán de rastreos diagnósticos. El momento de cuándo realizar nuevas mediciones de sTg estimulada se desconoce, especialmente en el grupo de pacientes libres de enfermedad en quienes una nueva sTg estimulada probablemente señale valores no detectables¹⁶.

Pacientes de riesgo intermedio o alto (ATA, LATS) deberán ser sometidos a los 6 a 12 meses a rastreo diagnóstico (con la menor dosis posible de I^{131}), sTg estimulada y ecografía cervical examen que es altamente sensible para la detección de metástasis ganglionares. La medición de Tg en el lavado de la aguja de una punción ganglionar aumenta la sensibilidad de la punción y muchas veces tiene mayor sensibilidad que la citología².

Existe un grupo de pacientes que mantienen niveles de sTg > 10 ng/mL (con o sin LT4) o > 5 ng/mL (con rhTSH) y en quienes las imágenes convencionales obtenidas por ecografía o resonancia magnética cervical, TAC helicoidal de tórax y rastreo corporal diagnóstico no demuestran evidencia de enfermedad. En estos pacientes se podría realizar un 18 FDG-PET SCAN en estado hipotiroideo¹⁷. Si éste es también negativo, estaría indicado el tratamiento empírico con I^{131} (100-200 mCi) y rastreo posterior al tratamiento. Esta aproximación permitirá detectar la enfermedad persistente en 50% de los pacientes¹⁸.

Un grupo de pacientes que muchas veces nos complican, son aquellos que después de haber sido tratados con tiroidectomía total, ablación con yodo radioactivo, mantienen niveles de sTg estimulada de 1-10 ng/mL lo cual señala la persistencia de un pequeño volumen tisular. Alguno de estos pacientes normalizan posteriormente los niveles de sTg mientras que en otros la sTg continúa subiendo. La conducta de muchos especialistas es ser agresivos quirúrgicamente y realizar la remoción por mínimo que sea el tejido residual. Sin embargo, no hay evidencias actuales que actuando de este modo mejore el resultado final. Hay que recordar aunque sólo el 5% de los pacientes con cáncer papilar del tiroides, fallecen por su enfermedad y que 15-20% de pacientes de bajo riesgo, mantendrán niveles detectables de sTg estimulada³.

El problema de los anticuerpos anti tiroglobulina

En pacientes que tienen AcTg positivos, un nivel indetectable de sTg no debe ser interpretado como evidencia de remisión. Estos individuos deben ser monitorizados periódicamente con ecografía cervical y rastreo diagnóstico con I^{131} en vez de medir sTg. Si existe sospecha de enfermedad metastásica deberán evaluarse con otras técnicas de imagen como TAC, RM o FDG PET⁹. Algunos han preconizado el uso del ARN mensajero de tiroglobulina en sangre, pero su extracción es compleja y no bien estandarizada, además que varios grupos cuestionan la especificidad de este mar-

Artículo por Invitación

cador molecular¹⁹. Como se mencionó, la negativización de los AcTg durante el seguimiento puede considerarse *per se* como evidencia de remisión en este grupo de pacientes.

Determinación de Tiroglobulina de Tg en el lavado de la aguja de punción de un ganglio

Frente al aumento de CDT descrito en los últimos años y el riesgo de al menos un 20% de recurrencia local²⁰, especialmente localizados en grupos ganglionares cervicales del compartimiento central (nivel VI) y yugular (nivel II, III, IV) se hace necesario tener métodos más certeros y específicos que permitan distinguir las adenopatías cervicales metastásicas de las adenopatías inflamatorias con técnicas no influenciadas por la presencia de AcTg y capaces de detectar mínimas cantidades de células tumorales lo cual no es posible con los métodos descritos.

Actualmente la determinación de Tg (gTg) en el lavado de la aguja de punción de adenopatías sospechosas es considerada la técnica más sensible para detectar una metástasis cervical; el estudio cito-histológico de esas muestras da un 22% de falsos negativos o hasta 38% cuando existen cambios quísticos²⁰⁻²².

La ecografía cervical junto con la sTg y en ausencia de AcTg, logran una sensibilidad de hasta 96% con operadores entrenados, pero pueden mostrar una menor especificidad cuando hay adenopatías inflamatorias o metástasis de otros cánceres no tiroideos^{20,23,24}.

La técnica para medir gTg consiste en efectuar una punción bajo visión ecográfica de una adenopatía sospechosa de metástasis de CDT y realizar el estudio citológico en la forma habitual; además, debe lavarse la aguja con 1 mL de solución fisiológica para medir con técnica de quimioluminiscencia la gTg y AcTg en ese diluido. En forma simultánea se toman muestras para medir en sangre sTg y AcTg. Se considera como un resultado positivo para Tg en ganglio cualquier valor sobre los niveles de sTg; cuando los valores exceden el límite superior del ensayo se diluye la muestra 1/100 para obtener el valor real^{2,20,21}. En pacientes con tiroidectomía total o casi total y yodo radioactivo ablativo posterior, la sTg y gTg son negativas; cuando estamos frente a metástasis ganglionar por CDT tendremos valores más altos en el ganglio que en sangre, habitualmente cientos de veces superiores a lo medido en sangre^{25,26}. Esta técnica tiene la ventaja de ser de bajo costo, fácil de instalar en cualquier servicio, requiriendo habilidad y experiencia del operador, sin mayor riesgo para el paciente y no necesita la suspensión del tratamiento supresor con LT4.

La sensibilidad del método para detección de metástasis ganglionares en un estudio nacional realizado por los autores fue de 93,7% mientras que para la citología fue sólo 56,2%².

La presencia de AcTg ya sean valores bajos o altos, subestima los niveles de sTg; el efecto sobre la Tg ganglionar es menos conocido y aún es posible que la medición no sea

afectada por los AcTg, que son un factor de duda diagnóstica^{2,14,20,25}. Se pueden encontrar falsos positivos en Tg medida en punción ganglionar en pacientes que tienen elevados niveles de sTg debido a la contaminación con sangre al momento de la punción; por ello se considera un valor positivo en ganglio cuando este es más alto (al menos duplica) que lo detectado en sangre^{14,21,27}.

Esta técnica no sirve para la evaluación de tumores que no producen Tg como es el caso del cáncer indiferenciado de tiroides²⁵.

En suma la medición de sTg en ausencia de AcTg junto con la ecografía cervical, han reemplazado al rastreo diagnóstico y consituyen los pilares fundamentales para un buen seguimiento del CDT. La medición de sTg, inmediatamente antes del tratamiento con yodo radioactivo es una herramienta que no se puede despreciar y dado que es barata podría ayudar predictivamente respecto de lo que pasará durante el seguimiento. Finalmente, la medición de gTg en el lavado de la aguja de punción ganglionar, es también una técnica sencilla, económica y de mejor rendimiento que la citología, factible de utilizar en el seguimiento del paciente con CDT.

Referencias

1. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, Brown J. 1973. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *Journal of Clinical Investigation* 52: 1320-1327.
2. Véliz J, Brantes S, Ramos C, Aguayo J, Cáceres E, Herrera M, et al. 2008. Utilidad de la detección de tiroglobulina en el aspirado de punción ganglionar cervical en el seguimiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Med Chile* 136: 1107-1112.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. 2009. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19: 1167-214.
4. Spencer CA. 2004. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3702-3704.
5. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. 1996. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: physicochemical characterization and certification. *Annales de Biologie Clinique (Paris)* 54: 343-348.
6. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. [accessed 7-13-2002], <http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/LMPH.stm>.
7. Francis Z, Schlumberger M. 2008. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22: 1039-1046.
8. Sawka AM, Orlov S, Gelberg J, Stork B, Dowar M, Shaytzig M, et al. 2008. Prognostic value of postsurgical stimulated thyroglobulin levels after initial radioactive iodine therapy in well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 30: 693-700.
9. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. 2007. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 58-64.

Artículo por Invitación

10. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. 2010. Application Of Post-Surgical Stimulated Thyroglobulin For Radioiodine Remnant Ablation Selection In Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Head Neck* 32: 689-98.
11. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. 2004. Predictive Value for Disease Progression of Serum Thyroglobulin Levels Measured in the Postoperative Period and After ¹³¹I Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine* 45: 988-994.
12. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. 2005. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1440-1445.
13. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. 2009. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53: 884-887.
14. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. 2006. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787-803.
15. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. 2003. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1107-1111.
16. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. 2008. Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 76-81.
17. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. 2009. Assessment of the incremental value of recombinant TSH stimulation before 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1310-1316.
18. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 1997. 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 7: 273-276.
19. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, et al. 2004. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 33-39.
20. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M. 2003. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 97: 90-96.
21. Baskin HJ. 2004. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 14: 959-963.
22. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, et al. 2003. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 13: 1163-1167.
23. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G. 2004. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 3402-3407.
24. Üstün M, Risberg B, Davidson B, Berener A. 2002. Cystic change in metastatic lymph nodes: A common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 27: 387-392.
25. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S 2006. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1364-1369.
26. Cunha N, Rodrigues F, Curadov F, Ilheu O, Cruz C, Naidenov P. 2007. Thyroglobulin detection in fine needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 157: 101-107.
27. Urano T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, et al. 2005. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 29: 483-485.